

van mijn collega's op deze wijze in de ziekenhuizen werken.

De „médecine à la mitrailleuse” zal door ons bestreden blijven worden.

*Literatuur:* OFFERHAUS, L. (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 1784. – WERNER, M., S.H. BROOKS, R.J. MOHRBACHER en A.G. WASSEMAN (1982) *Clin. Chem.* 28, 1297.

Gouda, oktober 1982

A. VAN DALEN

Het heeft nooit in mijn bedoeling gelegen om de goeden met de kwaden te laten lijden. In principe is het juist, dat machines zoals SMA-12 2 bepalingen goedkoper kunnen verrichten dan wanneer deze 2 bepalingen met de hand zouden zijn verricht. De droevige ervaring van de ziekte-kostenverzekeraars is echter wel, dat de 10 andere – overbodige – bepalingen door de ziekenhuisadministraties niet zelden worden doorberekend, zodat het eindresultaat toch de door mij gesignaleerde onnodige verhoging van de kosten van de gezondheidszorg is.

Amsterdam, oktober 1982

L. OFFERHAUS

In september 1982 is in het Pharmaceutisch Weekblad een tabel gepubliceerd met 275 lichaamsvreemde stoffen (UGES 1982a). Deze tabel geeft een overzicht van ziekenhuisapotheken in Nederland welke de genoemde geneesmiddelen of toxische stoffen in serum of urine kunnen bepalen. Na de beslissing van de redactie van het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde dat deze lijst niet in haar blad thuis hoort is het verheugend dat de lezers alsnog op de hoogte zijn gesteld van het verschijnen van de tabel dank zij het commentaar van OFFERHAUS (1982).

In de inleiding van mijn artikel (1982a) wordt er op gewezen dat het veelal nauwelijks mogelijk is therapeutische en toxische serumconcentraties in getallen weer te geven. Desondanks heeft de Analytische Werkgroep der Nederlandse Vereniging van Ziekenhuisapothekers gemeend de tabel te moeten voorzien van therapeutische en toxische referentiewaarden. Deze opsomming is zo uitvoerig, dat ook internationaal grote belangstelling is getoond voor deze lijst. Offerhaus geeft in zijn commentaar op deze lijst van te bepalen stoffen een juiste en uitgebreide opsomming van strenge selectiecriteria waaraan een geneesmiddel moet voldoen om in plasma te worden bepaald. De meeste ziekenhuisapothekers hanteren in de praktijk deze selectiecriteria. Het feit, dat de Nederlandse ziekenhuisapothekers, ook op het gebied van klinisch farmaceutische bepalingen, de kostenbeheersing zeer ter harte gaat wordt beschreven in een onlangs verschenen artikel (UGES 1982b). Het opstellen van het overzicht van bepalingen (UGES 1982a) heeft mede tot doel te komen tot kostenbeperking in de gezondheidszorg. Immers, een op het juiste moment en met de juiste indicatie uitgevoerde geneesmiddelbepaling kan soms zeer sterk kostenverlagend zijn. Moge dit aan de hand van drie eenvoudige voorbeelden worden geïllustreerd: tegenwoordig kan een patiënt na een „high dose” kuur methotrexaat één tot twee dagen eerder naar huis op geleide van een methotrexaatpiegel; een langdurige ziekenhuisopname voor chronische diarree kan soms worden voorkomen als laxantia in urine worden aangetoond; kinderen behoeven na een vermoedelijke inname van een giftige stof niet te worden opgenomen als deze niet aantoonbaar blijkt te zijn.

Dank zij de gepubliceerde tabel is het mogelijk zeldzaam voorkomende bepalingen door te sturen naar een dichtbij-

zijnde collega, zodat niet ieder ziekenhuis hoge investeringen moet doen om alle bepalingen zelf te kunnen uitvoeren. Centralisatie van zeldzame bepalingen bevordert tevens de kwaliteit. Deze kwaliteit gaat de Nederlandse ziekenhuisapothekers zeer ter harte, hetgeen blijkt uit de hoge scores bij het testprogramma van I.C. DIJKHUIS (1980) waaraan nagenoeg alle bepalende apothekers deelnemen. Offerhaus bespreekt in zijn commentaar enkele geneesmiddelen waarvan het klinisch nuttig kan zijn deze in plasma te bepalen. Indicaties zoals therapie-ontrouw, verslaving, toxicologie en onverwachte of uitblijvende effecten buiten beschouwing gelaten, voldoet deze opsomming helaas niet volledig aan de praktijk: immers, het nut van theofyllinebepalingen is onomstotelijk vastgesteld, daarentegen kan men twijfelen aan het nut van de door Offerhaus genoemde valproïne-zuurbepaling.

Terecht stelt Offerhaus dat de interpretatie van de uitkomst van deze bepalingen dient te geschieden door een deskundige die verstand heeft van analyse, kinetiek, geneesmiddelen, ziektebeeld van de patiënt én klinische geneeskunde. Daar deze kennis nauwelijks bij één discipline op voldoende niveau wordt aangetroffen, is het verheugend dat er over het algemeen zo'n goede samenwerking en overleg bestaat tussen de medici en de ziekenhuisapotheker in Nederland. Het is dan ook betreurenswaardig dat Offerhaus zijn commentaar met de volgende enigszins ongenueanceerde opmerking heeft beëindigd: „het als routine laten bepalen van geneesmiddelen moet dringend worden ontraden”. Een medicus van zijn niveau had het beter gepast de tabel van bepalingen door ziekenhuisapothekers aan te grijpen om te komen tot een hechte samenwerking tussen diverse disciplines met als uiteindelijk doel: de optimale kwaliteit in de gezondheidszorg tegen minimale kosten.

*Literatuur:* DIJKHUIS, I.C. (1980) In: F.W.H.M. MERKUS, *The serum concentration of drugs.* (Int. congr. series 501.) Excerpta Medica, Amsterdam. – OFFERHAUS, L. (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 1784. – UGES, D.R.A. (1982a) *Pharm. Weekbl.* 117, 697; (1982b) *Pharm. Weekbl.* 117, 870.

Groningen, oktober 1982

D.R.A. UGES

Met veel interesse lees ik altijd de artikelen van Offerhaus, want hij weet op boeiende wijze de lezer te vertellen dat onze ziekenhuizen eigenlijk op één punt flink te kort schieten: de klinische farmacologie. Of beter gezegd, ze missen de zich tot klinisch farmacoloog ontwikkeld hebbende medicus die enerzijds zijn onderontwikkelde collegae controleert bij hun laboratorium-aanvragen en anderzijds de klinische chefs van de „werkplaatsen met bepalingsbatterijen” tot de orde kan roepen.

OFFERHAUS (1982) heeft een nieuw commentaar aan de reeks toegevoegd en lijkt dus weer een stapje dichterbij gekomen te zijn bij de Huygens-prijs of een medische pendant ervan. In dit commentaar bespreekt hij het artikel van UGES (1982), die in het Pharmaceutisch Weekblad een tabellarisch overzicht geeft van de diverse geneesmiddelbepalingen. Zulks ten gerieve van de ziekenhuisapothekers die zich gesteld zien tegenover een steeds aanhoudende stroom van aanvragen waarmede de clinicus hen iedere dag verrast. Een steeds gevarieerder te bepalen pakket bovendien waardoor het vrijwel onmogelijk wordt de zaak zowel financieel als analytisch-technisch in de hand te houden. Uges' oproep tot wederzijdse hulp is dus een begrijpelijke zaak, voor mij althans wel.

Merkwaardigerwijze interpreteert Offerhaus het artikel

geheel anders. Hij komt tot de constatering dat Uges uit is op klantenwinning en het met name gemunt heeft op artsen en industrieën. „Maar artsen hebben daaraan geen behoefte”, zo stelt Offerhaus ons gerust.

Helemaal gerust is Offerhaus echter niet en hij geeft dus een hele bladzijde college over wat wel en wat niet aangevraagd moet worden. Nuttige stof voor de niet verder gespecialiseerde arts en ik hoop van harte dat zij dit uitstekende exposé zullen lezen. De arts is namelijk meestal de aanvrager van de laboratorium-bepalingen en de apotheker respectievelijk de klinisch-chemicus de ontvanger. Hoe beter de aanvrager de adviezen van Offerhaus volgt, hoe minder tijd de ontvanger hoeft te besteden aan het informeren bij de arts of de aangevraagde bepaling écht wel nodig is. Dit laatste is door de weinig toeschietelijke houding van het C.O.T.G. betreffende personeelsuitbreiding namelijk een routine-aangelegenheid geworden.

Ook ben ik uitermate verheugd over het advies van Offerhaus betreffende de toxicologische analyse, zoals bekend financieel gesproken een ramp omdat voor de meest vreemde stoffes analyseschema's moeten worden opgezet en de aanvragen altijd op ongelukkige tijdstippen arriveren. Het spannende detectivewerk verliest daardoor veel van zijn aantrekkelijkheid. Offerhaus stelt nu, dat alléén salicylzuur en paracetamol het bepalen waard zijn, hetgeen mij zeer veel werk zou besparen. Geen ingewikkelde onderzoeken, geen speciaal getrainde analisten en vooral ook: geen nacht- en weekenddiensten meer! Offerhaus had ik bijna voor dit advies nóg een prijs toegekend, maar het feit, dat salicylzuur en paracetamol vrijwel de enige colorimetrische bepalingen uit ons omvangrijke toxicologische pakket zijn, deed mij aarzelen. Het bracht mij ertoe te zien wat de bron van zijn advies was: een Zuidafrikaans artikel, waarin vermoedelijk staat geschreven dat alleen kleur-onderscheid zaligmakend is voor de analyse. Dit nu gaat mij iets te ver en mijn aanvankelijke vreugde is sterk getemperd. Misschien kan een echte praktijk-toxicoloog uit óns land hier raad geven?

Ten slotte wil ik mijn voldoening uitspreken over het feit dat ook Offerhaus, in de laatste alinea van zijn commentaar, het belang onderstreept van een goede kwaliteitscontrole van de analyseresultaten. Ik coördineer nu 5 jaar voor ons land deze kwaliteitscontroles en kan bewijzen dat de ca. 90 deelnemende ziekenhuislaboratoria (80 farmaceutische en 10 klinisch-chemische) een hoge graad van betrouwbaarheid hebben bereikt die duidelijk positief afsteekt tegenover de resultaten in het buitenland. Persoonlijk ben ik alleen wat droef gestemd dat dit kennelijk nog niet tot het bureau van dr. Offerhaus is doorgedrongen. Ik zal deze omissie mijnerzijds goedmaken en snel een publikatie voorbereiden voor het Suid-Afrikaans Weekblad. Misschien is een goede titel: „Spelletjes met bloedvlakkes in de Hollandse hospitale gaan baje goed!”

*Literatuur:* OFFERHAUS, L. (1982) *Ned. T. Geneesk.* 126, 1784. – UGES, D.R.A. (1982) *Pharm. Weekbl.* 117, 697.

's-Gravenhage, oktober 1982

I.C. DIJKHUIS

De reacties van Uges en Dijkhuis komen voor mij niet geheel onverwachts, en ik ben mij ten volle bewust dat ik een knuppel in het apothekershok gegooid heb.

De door Uges genoemde gevallen, waarin bepaling van geneesmiddelconcentraties in lichaamsvloeistoffen kostenbesparend kunnen werken, behoren helaas tot de uitzonderingen, en zij doen niets af aan de economische wet dat ieder aangeboden luxe-artikel automatisch zijn eigen behoefte

schept. Men kan dan wel, zoals Dijkhuis doet, het balletje naar de aanvragende artsen terugspelen, -en stellen dat de grote vraag wijst op een aantoonbare behoefte, maar dat neemt niet weg dat vraag en aanbod onlosmakelijk verbonden zijn. Mijn commentaar was dan ook een poging om deze vicieuze cirkel te doorbreken door een beroep te doen op het gezonde verstand van de klant, want de leverancier zal veelal leveren wat de klant vraagt. De overgrote meerderheid van dit soort bepalingen wordt gevraagd in de klinische sfeer, onttrekt zich daarmee (met name bij een „all-in” verpleegprijs) aan het verrichtingen-controlesysteem van de ziektekostenverzekeraar, en drijft daarmee de verpleegprijs verder op. Ziekenhuisadministraties en -directies hebben weinig motivatie om laboratoriumwildgroei in te perken, omdat deze verrichtingen een welkome aanvulling op tekorten betekenen en de werkgelegenheid in stand houden. De patiënt - en dat zijn wij allemaal - betaalt de rekening wel.

Hoewel Dijkhuis mij van onkunde beticht, was mij bekend dat de ziekenhuisapothekers voor deze bepalingen een systeem van intercollegiale toetsing hebben opgezet. Voorzover mij echter bekend is, heeft dit niet tot een standaardisatie van bepalingmethoden geleid. Zo is het zeer wel mogelijk om in een rondgezonden serummonster een identieke theofyllineconcentratie te vinden bij gebruik van colorimetrische, dan wel HPLC-methoden, maar het controlelaboratorium heeft geen inzicht in storende diëten en andere factoren, die een afwijkende uitslag van de colorimetrische bepaling in de klinische situatie ten gevolge hebben. Standaardisatie van dit soort methoden is wegens de pijnsnelle ontwikkelingen op technisch en wetenschappelijk gebied ook een vrijwel onbegonnen zaak. De klinisch-chemische laboratoria die in de jaren zestig hebben deelgenomen aan het intercollegiale toetsingssysteem van het R.I.V., zullen zich ongetwijfeld nog de bijna huiveringwekkende variaties tussen laboratoria, zelfs voor schijnbaar eenvoudige bepalingen zoals het hemoglobine- en het bloedsuikergehalte, herinneren.

Men zou zeer lang kunnen discussiëren in hoeverre de door mij opgesomde gebruikelijke bepalingen van geneesmiddelconcentraties van werkelijk onomstotelijk nut zijn, en in hoeverre een meer simpele geneeskunde slechter is dan de technisch geavanceerde klinische zorg van de dag van nu: „Undue emphasis on technology runs some risk of destroying the proper practice of consultant medicine” (GRANT en HARLEY 1982). Dat neemt niet weg dat de technocratie niet meer uit de hedendaagse geneeskunde weg te denken is. Men moet er echter spaarzaam en met gezond verstand gebruik van maken. Mijn opmerking dat „het als routine laten bepalen van geneesmiddelconcentraties dringend moet worden ontraden” was verre van ongenueanceerd, want de belangrijkste nuance lag juist in het woord „routine”. Niet onterecht geeft Van Dale als één van de betekenissen van dit woord op „eentonige sleur”, spreekt de American Heritage Dictionary van „a set of often mechanically performed procedures” en de Oxford Concise Dictionary over „unvarying performance of certain acts”.

Ten slotte kan men, onafhankelijk van het mij toegedichte niveau, mij niet verwijten dat ik mij niet heb ingezet voor een dialoog tussen artsen en apothekers op gebieden van gemeenschappelijke interesse (OFFERHAUS 1981), te meer omdat mijn dagelijkse werk zich afspeelt in een hecht samenwerkingsverband met apothekers.

Dijkhuis wil mij een journalistieke prijs toekennen. Hoezeer ik dat ook apprecieer, moet mij van het hart dat zulke prijzen nooit aan de stem van de zwijgende meerderheid ten deel vallen. Ik wil verder niet op zijn brief ingaan,

behalve op de geringschattende opmerkingen aan het adres van een in ons land goed bekende, integere klinische farmacoloog met een wetenschappelijk onberispelijke staat van dienst, die Nederland goed kent, onze taal foutloos spreekt en kan schrijven, en die werkzaam is in een universiteitsziekenhuis, waarin meer dan de helft van de medische staf zwart of gekleurd is. Het Tijdschrift is niet de plaats om persoonlijke politieke meningen met wetenschappelijke inzichten te vermengen.

*Literatuur:* GRANT, A.K. en H.A.J. HARLEY (1982) *Brit. med. J. II*, 868. – OFFERHAUS, L. (1981) *Pharm. Weekbl. II* 6, 1147.

Amsterdam, oktober 1982

L. OFFERHAUS

## De ziekte van Von Willebrand

Met belangstelling las ik de klinische les van de collegae Wielenga en Haak.<sup>1</sup> Uitvoerig en duidelijk zijn de anamnese en de geavanceerde factor VIII-bepalingen besproken. Het overgangsgebied tussen beide, het oriënterende stollingsonderzoek, komt minder duidelijk uit de verf en bevat ook enkele storende onjuistheden, dan wel „zef fouten”.

De protrombinetijd in 1969 was waarschijnlijk 16 seconden (normaal 15,5 seconden). De tromboplastinetijd in 1980 was waarschijnlijk 12,5 seconden? Deze laatste term, „tromboplastinetijd”, wordt waarschijnlijk als synoniem gebruikt voor „protrombinetijd”.<sup>2</sup> Waarom wordt over het stollingsonderzoek in 1969 tweemaal een test voor het extrinsieke systeem vermeld (protrombinetijd en Thrombotest) en geen enkele van het intrinsieke systeem (bijvoorbeeld partiële tromboplastinetijd=cefalinetijd)? Deze tests, evenals bepaling van fibrinogeengehalte en trombinetijd, waren ook in 1969 beschikbaar.<sup>3</sup>

Er zijn meer geavanceerde factor VIII-bepalingen ontwikkeld; de algemene principes van het stollingsonderzoek zijn minder veranderd dan de klinische les doet vermoeden. Ook is men zich al langer bewust van wisselingen in klinische en laboratoriumbevindingen „If there is a history of excessive bleeding – which is not infrequently difficult to be sure about – the patient should be further investigated even if the screening tests give normal results, although the expectation of an abnormality being demonstrable is not high. Perhaps

the most practical thing to do is to investigate the patient on several different occasions”.<sup>3</sup>

## LITERATUUR

<sup>1</sup>Wielenga JJ, Haak HL. De ziekte van Von Willebrand. *Ned Tijdschr Geneesk* 1982; 126: 1901-4.

<sup>2</sup>Haanen C. Bloedstelping en bloedstollingsonderzoek. Amsterdam-Haarlem: Scheltema & Holkema, 1971: 73.

<sup>3</sup>Dacie JV, Lewis SM. *Practical Haematology*. 3rd ed. London: J&A Churchill Ltd, 1963: 10, 260-1.

Bad Münden (BRD), oktober 1982

B. VON PREYSS

Collega Von Preyss plaatst enkele kritische kanttekeningen bij onze klinische les over de ziekte van Von Willebrand. Hiervoor zijn wij hem zeer erkentelijk. Het feit dat het oriënterende stollingsonderzoek minder duidelijk uit de verf komt, hangt samen met de beperkingen die wij ons bij het schrijven bewust gesteld hebben. Wij hebben slechts willen wijzen op de diagnostische problemen bij de ziekte van Von Willebrand, op het belang van een goede anamnese en van de geavanceerde factor VIII-bepalingen. Tevens hebben wij getracht de relatie tussen deze diagnostische problemen en de pathofysiologie aan te stippen.

In 1969 werd het trombelastogram o.m. beschouwd als screening voor de intrinsieke stolling. Dit was niet afwijkend.

Het aantal besproken factor VIII-bepalingen hebben wij beperkt tot de naar onze inzichten voor de kliniek en voor het betoog belangrijkste. Wij hebben niet willen suggereren, dat de algemene principes van het stollingsonderzoek veranderd zijn. In tegendeel, ondanks uitbreiding met geavanceerde bepalingen blijven de anamnese en het oriënterende stollingsonderzoek de basis van de diagnostiek.

Het citaat waarmee collega Von Preyss zijn brief besluit is een waardevolle aanvulling op onze klinische les. Hieruit blijkt dat de wisselingen in klinische en laboratoriumbevindingen bij de ziekte van Von Willebrand reeds in 1963 bekend waren. Het is goed zich te realiseren dat de geavanceerde factor VIII-bepalingen – hoe nuttig deze ook zijn – deze uitspraak niet obsoleet maken.

's-Gravenhage, november 1982

J.J. WIELENGA  
H.L. HAAK

## BERICHTEN

### Buitenland

#### VERENIGDE STATEN

*Influenzaprofylaxe met amantadine en rimantadine.* – In 1979 heeft een staatscommissie het gebruik aanbevolen van amantadine als prophylacticum en therapeuticum tegen influenza A. Zij achtte een nader onderzoek nodig naar de werkzaamheid van rimantadine, welke stof een sterker effect zou hebben en minder bijwerkingen zou veroorzaken zoals slaap- en concentratiestoornissen, nervositeit en een licht gevoel in het hoofd (deze rubriek (1980) 124, 244). Dolin e.a. van de Afdeling Infectieziekten van de Universiteit van

Vermont hebben in een dubbelblind onderzoek de werkzaamheid van amantadine en rimantadine vergeleken bij vrijwilligers van 18-45 jaar tijdens een epidemie van influenza A (H<sub>3</sub>N<sub>2</sub> en H<sub>1</sub>N<sub>1</sub>) (*New Engl. J. Med.* (1982) 307, 580). Aan gelijke groepen, uit ca. 450 vrijwilligers gekozen, werd gedurende 6 weken 2× daags 100 mg van één van de twee medicamenten of een placebo gegeven. Van de trouwe slikkers kregen virologisch of serologisch vastgestelde influenza: in de placebogroep 27/132 (21%), in de amantadinegroep 2/113 (2%) en in de rimantadinegroep 4/133 (3%). Het beschermingseffect werd berekend op respectievelijk 91% en 85%. In de rimantadinegroep kwamen iets